

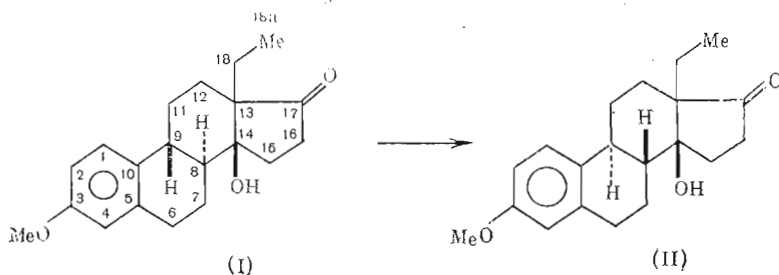


УДК 547.92 : 548.737

ДВУХЦЕНТРОВАЯ ИЗОМЕРИЗАЦИЯ СОЧЛЕНЕНИЯ КОЛЕЦ  
С И D В 14-ГИДРОКСИ-17-КЕТОСТЕРОИДАХДжафаров М. Х., Додонов М. В., Аналиченко С. Н.,  
Ионов С. П., Торгов И. В.Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина  
Академии наук СССР, Москва

Найдено, что *d,l*-3-метокси-18-метил-8 $\alpha$ ,9 $\beta$ -эстра-1,3,5(10)-триен-14 $\beta$ -ол-17-он (I) под влиянием сильных оснований (в том числе в условиях реакции Виттига) изомеризуется в *d,l*-3-метокси-18-метил-8 $\beta$ ,9 $\alpha$ -эстра-1,3,5(10)-триен-14 $\beta$ -ол-17-он (II). На основе химических и рентгеноструктурных данных предложен механизм двухцентрковой обращения сочленения колец C и D, согласно которому *транс-анти-цис*-стероид через образование промежуточного 13,14-секостероидного 13(17)-ен-17-ол-14-она (что и подавляет реакцию Виттига) превращается в более устойчивый *транс-син-цис*-изомер.

Ранее было показано [1], что эстратриеновые стероиды, содержащие 14 $\beta$ -гидроксильную группу, характерную для сердечных гликозидов, проявляют способность ингибировать Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФ-азу и поэтому могут быть использованы для синтеза соединений, обладающих кардиотонической активностью. В развитие этой работы мы решили осуществить построение боковой цепи стероида с помощью реакции Виттига, учитывая, что 17-кетостероиды, в частности производные эстрона, легко вступают в эту реакцию. Однако при взаимодействии *d,l*-3-метокси-18-метил-8 $\alpha$ ,9 $\beta$ -эстра-1,3,5(10)-триен-14 $\beta$ -ол-17-она (I) с иодидом этилтрифенилфосфония в присутствии *трет*-бутилата калия мы не получили ожидаемого  $\Delta^{17(20)}$ -этилиденового производного. Вместо этого из реакционной смеси кроме исходного кетона (I) был выделен только его изомер, оказавшийся *d,l*-3-метокси-18-метил-8 $\beta$ ,9 $\alpha$ -эстра-1,3,5(10)-триен-14 $\beta$ -ол-17-оном (II).



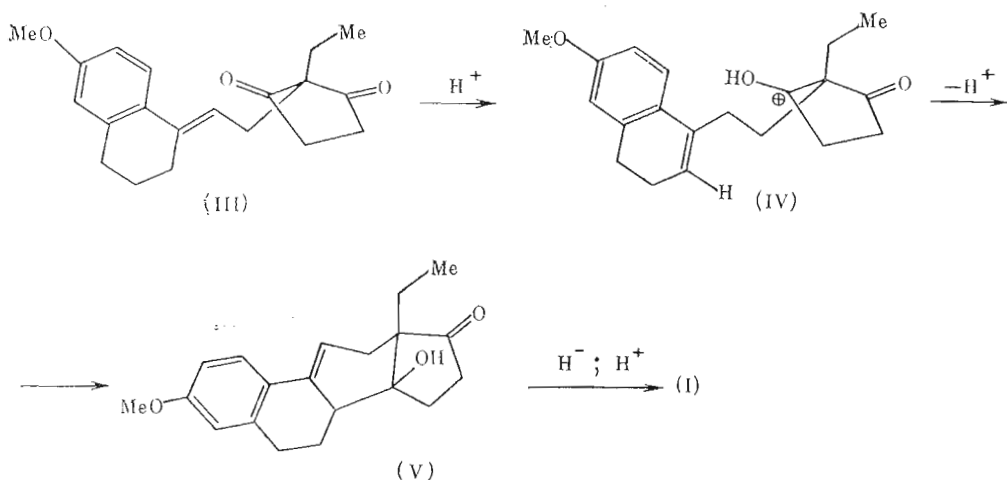
Другая попытка ввести в положение 17 боковую цепь реакцией кетона (I) с  $\alpha$ -литиевым производным пропионитрила также не увенчалась успехом: и при этом протекала изомеризация кетона (I) в кетон (II). Отсюда был сделан вывод, что при действии сильных нуклеофильных реагентов на 14-гидрокси-17-кетостероиды имеет место не присоединение их к 17-кетогруппе, а изомеризация стероидного скелета.

Такие же результаты были получены при кипячении кетона (I) с раствором *трет*-бутилата калия в диоксане, содержащем 18-краун-6; в этих условиях выход изомерного кетона (II) составил 80%.

Кетон (I) был получен восстановительной циклизацией секо- $\Delta^{1,3,5(10),9(11)}$ -дикетона (III) [2], которая, очевидно, протекает по известной схеме [3—5] через образование промежуточного карбокатиона (IV) с активным реакционным центром  $\overset{+}{C}_{sp^2}$  (14). Проведенное нами рентге-

постструктурное исследование продуктов циклизации [6], а также конформационные расчеты методом атом-атомных потенциальных функций (ММ2) \* показывают, что замыкание реакционных центров  $C_{sp^2}$  (8) и  $C_{sp^2}^+$  (14) в карбокатионе (IV) происходит стереоселективно и приводит к стероиду с 8,14-*анти*-13,14-*цис*-конфигурацией. Это обусловлено тем, что пятичленное кольцо *D* в промежуточном карбокатионе (IV) является почти плоским и у него отсутствует возможность находиться в двух равновесных (инвертируемых) конформациях, как это имеет место в случае шестичленного кольца *D*\*. Отсюда следует, что если кольцо *D* пятичленное, то в подавляющем количестве должны образовываться 14 $\beta$ -ОН-производные \* (схема 1):

Схема 1



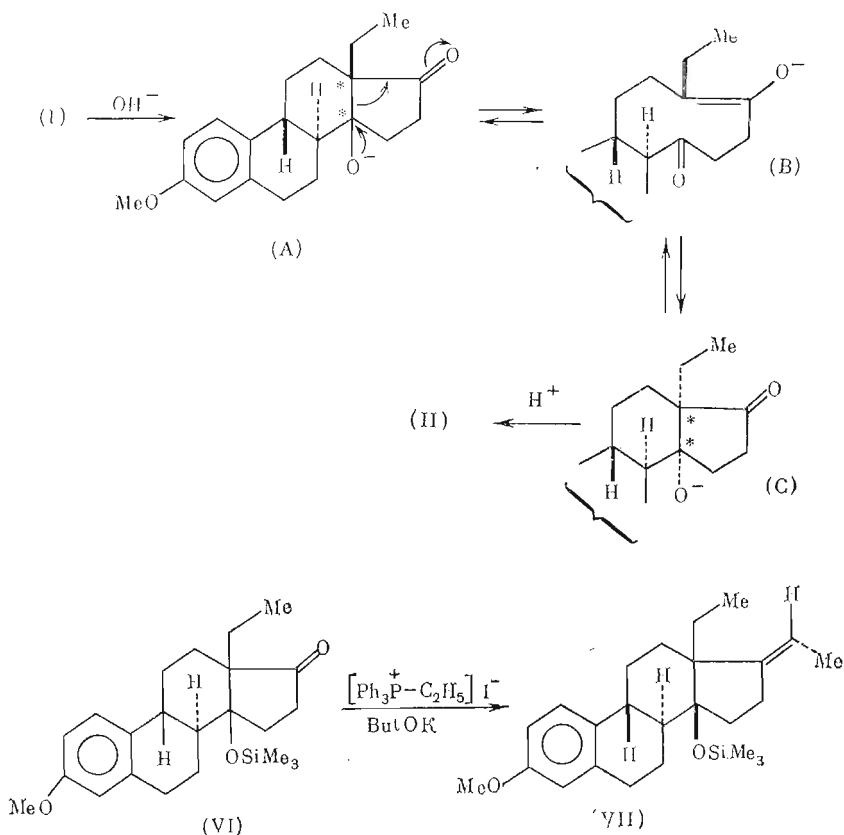
В спектре  $^1H$ -ЯМР кетол (II) сигнал протона при C1 проявляется  $\sim 7,17$  м. д., что указывает на  $\beta$ -конфигурацию хирального центра при C8: сигнал 9 $\beta$ -протона в области 3,2—3,3 м. д. отсутствует. В масс-спектре интенсивность молекулярного ион-радикала ( $M^+$ ) больше дегидратационного ( $M^+ - H_2O$ )-иона, что характерно для стероидов с *транс*-расположением 14-гидроксигруппы и протона при C9 [7]. В дальнейшем рентгеноструктурным анализом мы установили, что кетол (II) имеет 8 $\beta$ ,9 $\alpha$ -*транс*-8 $\beta$ ,14 $\beta$ -*син*-13 $\beta$ ,14 $\beta$ -*цис*-конфигурацию [8]. Все эти данные говорят за то, что мы имеем дело с «двухцентровым» обращением конфигурации.

Мы предлагаем как один из возможных следующий механизм этой необычной перегруппировки (двойной инверсии). Вначале под действием сильного основания на кетол (I) имеет место депротонирование ОН-группы и образование аниона (A). В результате ретроальдолизации происходит разрыв C13—C14-связи с возникновением промежуточного иона (B). При его рециклизации образуется анион (C), дающий после протонирования кетол (II) (схема 2).

Следует отметить, что образование ионов A, B и C за счет депротонирования 14-ОН-группы в условиях реакции Виттига подавляет образование фосфорана и реакция с 17-кетогруппой уже не идет.

Предложенный механизм подтверждается тем, что в случае защищенной 14-гидроксигруппы имеет место обычная реакция Виттига. Так, при взаимодействии триметилсилильного производного (VI) с этилтрифенилфосфониййодидом и *трет*-бутилатом калия образуется 3-метокси-14 $\beta$ -триметилсилилокси-18-метил-19-нор-8 $\alpha$ ,9 $\beta$ -прегна-1,3,5(10),17(20)-тетраен (VII) с выходом 80%:

\* Результаты конформационных расчетов будут опубликованы в одном из ближайших номеров «Журнала органической химии».



Строение стероида (VII) было установлено на основании ИК-,  $^1\text{H}$ -ЯМР- и масс-спектров. Так, в ИК-спектре присутствует полоса поглощения несопряженной ароматической системы при  $1500, 1610 \text{ см}^{-1}$  и отсутствуют полосы поглощения кето- и гидроксигрупп. В спектре  $^1\text{H}$ -ЯМР имеется сигнал триметилсилильной группы (0,02 м. д.), сигнал С21-метильной группы (1,7 м. д.) и сигнал вишильного протона (5,7 м. д.). В масс-спектре наблюдается молекулярный ион с  $m/z$  382. Отметим, что в соединении (VII) С21-метильная группа, очевидно, находится в *транс*-ориентации (*E*-изомер). Образование *Z*-изомера соединения (VII) затруднено значительными стерическими отталкиваниями между *цис*-расположенными «объемистыми» группами при атомах С13, С14 и С17.

Таким образом, наличие 14-гидроксигруппы является необходимым условием для протекания реакции двухцентрового обращения.

Необходимо отметить, что в этой реакции не происходит образования продуктов с *транс*-сочленением. Это объясняется большей термодинамической стабильностью *цис*-гидриндановой системы, в особенности тогда, когда эта система содержит угловые заместители и  $\alpha$ -кетогруппы [9].

По нашему мнению, одним из главных факторов, способствующих «двухцентровому обращению», является напряженное состояние связи С13—С14. На это обстоятельство указывают данные рентгеноструктурного анализа. В молекулах (I) и (II) наблюдается отчетливое удлинение связи С13—С14 до  $1,570(2)$  и  $1,564(3) \text{ \AA}$  [6, 8] соответственно. Анализ других ранее опубликованных структур [10—26] обнаруживает закономерное увеличение длины связи С13—С14 во всех 13,14-*цис*-дизамещенных стероидах на величину  $0,03$ — $0,05 \text{ \AA}$  по сравнению со стандартной длиной С—С-связи в этане, равной  $1,53 \text{ \AA}$ . Такое удлинение связи С—С с электроотрицательными заместителями обуславливает необычное ее напряжение. Действительно, известно, что в рядах дизамещенных этанов с

Значения энергий напряжения ( $E_{\text{напр}}$ , ккал/моль) связи  $C_{8p^3}-C_{9p^3}$  при изменении ее длины ( $R$ , Å) в 13, 14-*цис*-дизамещенных стероидах

$R$	$R-R_0$ , Å	$E_{\text{напр}}$	$R$	$R-R_0$ , Å	$E_{\text{напр}}$
1,52	0,01	0,04	1,57	0,06	1,44
1,53	0,02	0,16	1,58	0,07	1,96
1,54	0,03	0,36	1,59	0,08	2,56
1,55	0,04	0,64	1,60	0,09	3,24
1,56	0,05	1,00	1,61	0,10	4,00

электроотрицательными группами (например,  $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ ,  $\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl}$  и т. д.) наблюдается уменьшение длины центральной связи  $\text{C}-\text{C}$  из-за стягивания электронной плотности с ( $2s$ ,  $-2s$ )-разрыхляющей молекулярной орбитали. Равновесное межъядерное расстояние в таких дизамещенных этанах может достигать значения 1,51 Å. Таким образом, напряжение или удлинение связи  $\text{C}-\text{C}$  в 13,14-*цис*-дизамещенных стероидах нужно отсчитывать от равновесного значения 1,51 Å ( $R_0$ ) и тогда напряжение будет характеризоваться величиной 0,05—0,07 Å. В таблице приведены значения энергии напряжения центральной связи, вычисленные по формуле

$$E_{\text{напр}} = \frac{1}{2} K_e (R - R_0)^2,$$

где  $\frac{1}{2}K_e = 400$  ккал/моль·Å<sup>2</sup> [27], а  $R - R_0$  — изменение межъядерного расстояния. Обедненная электронами связь с достаточно высоким напряжением, очевидно, имеет более высокую энергетическую подвижность, чем обычная  $\text{C}-\text{C}$ -связь в этане. Эта подвижность, по-видимому, играет ключевую роль в предложенном нами механизме изомеризации. Нежесткость связи  $\text{C}13-\text{C}14$  должна уменьшать энергию активации ее разрыва и обращения центров  $\text{C}13$  и  $\text{C}14$ , что приводит к образованию кетола (I) с природной *транс-син-цис*-конфигурацией [28]. Превращение кетола (I) в кетол (II) сопровождается конформационной стабилизацией кольца  $C$  ( $\delta_C^I = -9,2$ ,  $\delta_C^{II} = -1,6^\circ$ ), где  $\delta_C$  — уплощение (при отрицательных значениях) или изгиб (при положительных значениях) кольца  $C$  относительно идеальной конформации кресла незамещенного циклогексана [9].

### Экспериментальная часть

ИК-спектры измерены на приборе Specord UR-10 (ГДР), спектры <sup>1</sup>H-ЯМР — на приборе Varian SC-300 (США) в дейтерохлороформе, в качестве внутреннего стандарта использовали тетраметилсилан. Масс-спектры получены на приборе LCB при энергии ионизирующих электронов 70 эВ.

3-Метокси-18-метил-8 $\beta$ ,9 $\alpha$ -эстра-1,3,5(10)-триен-14 $\beta$ -ол-17-он (II). а) К суспензии 130 мг (0,6 ммоль)  $[\text{Ph}_3\text{P}^+\text{C}_2\text{H}_5] \text{I}^-$  в 30 мл абс. тетрагидрофурана в атмосфере аргона последовательно прибавляли 70 мг (0,6 ммоль) *трет*-бутилата калия и 100 мг (0,3 ммоль) 3-метокси-18-метил-8 $\alpha$ ,9 $\beta$ -эстра-1,3,5(10)-триен-14 $\beta$ -ол-17-он (I). Реакционную смесь перемешивали 12 ч при 20° С. Полученную смесь выливали в воду и трижды экстрагировали эфиром. После упаривания эфира получили 100 мг масла, содержащего, по данным ГЖХ, 55% исходного соединения (I) и 45% 3-метокси-18-метил-8 $\beta$ ,9 $\alpha$ -эстра-1,3,5(10)-триен-14 $\beta$ -ол-17-он (II). Колоночной хроматографией на силикагеле в градиенте концентрации эфира в бензоле (до 10%) получено 50 мг кетола (I) и 35 мг кетола (II), т.пл. 178—181° С.

б) К раствору 34 мг (0,6 ммоль)  $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NLi}$  в 10 мл тетрагидрофурана по каплям прибавляли 6,9 мл (0,6 ммоль) пропионитрила. Полученный раствор перемешивали до исчезновения голубой окраски, затем к нему прибавляли 100 мг кетола (I) и перемешивание продолжали еще 12 ч при 20° С. Смесь выливали в воду и трижды экстрагировали эфиром. После упаривания эфира получили 100 мг масла, состав которого, по данным ГЖХ, идентичен полученному в предыдущем опыте.

в) 500 мг (1,6 ммоль) кетола (I) и 359 мг (3,2 ммоль) *трет*-бутилата калия в 50 мл сухого диоксана в присутствии 5 мг 18-краун-6 кипятити 8 ч. Смесь выливали в воду и трижды экстрагировали эфиром. Эфирные слои упаривали и полученный продукт хроматографировали на силикагеле в градиенте концентрации эфира в бензоле (до 30%). Получили 80 мг исходного кетола (I) и 350 мг кетола (II). ИК-спектр ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 3370 (ОН), 1720 (C=O); масс-спектр,  $m/z$  (относительная интенсивность, %): 314 ( $M^+$ ,

100); 296 ( $M^+ - H_2O$ , 92);  $^1H$ -ЯМР-спектр ( $\delta$ , м.д.): 1,13 (т, 3H, C18a-H<sub>3</sub>), 3,78 (с, 3H, ОСН<sub>3</sub>), 6,62 (д, 1H, C4-H), 6,73 (дд, 1H, C2-H), 7,19 (д, 1H, C1-H).

3-Метокси-14 $\beta$ -триметилсилокси-18-метил-19-нор-8 $\alpha$ ,9 $\beta$ -прегн-1,3,5(10),17(20)-тетраен (VII). 100 мг (0,3 ммоль) кетона (I) и 100 мг (0,6 ммоль) *n*-толуолсульфокислоты суспендировали в 10 мл гексаметилендицикланана и смесь кипятили до растворения стероида. Выпавший по охлаждению осадок отфильтровывали и раствор упаривали. Полученный маслообразный продукт прибавляли к раствору фосфорана, приготовленному из 130 мг (0,6 ммоль)  $[Ph_3P^+C_2H_5]I^-$  и 70 мг (0,6 ммоль) трет-бутилата калия. Смесь перемешивали 12 ч при 20° С. По данным ТСХ и ГЖХ, исходное вещество реагировало полностью. Полученную смесь фильтровали, раствор упаривали. В результате колоночной хроматографии на силикагеле в градиенте эфиров в гексане (до 15%) получили 47 мг (30%) соединения (VII) в виде масла. ИК-спектр ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 1610, 1500 (ароматическая система); масс-спектр;  $m/z$  (относительная интенсивность, %): 398 ( $M^+$ , 10), 309 ( $[M^+ - OSiMe_3]^+$ , 100);  $^1H$ -ЯМР-спектр ( $\delta$ , м.д.): 0,02 (с, 9H, SiMe<sub>3</sub>); 0,81 (т, 3H, C18a-H<sub>3</sub>), 1,75 (3H, дд, C21-H<sub>3</sub>), 3,81 (с, 3H, СН<sub>3</sub>O), 5,14 (м, 1H, C20-H); 7,20 (дд, 1H, C1-H).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Платонова А. В., Дайлиев А. О., Ананченко С. Н., Торгов И. В. // Биоорганическая химия. 1982. Т. 8. № 4. С. 542—548.
2. Додонов М. В., Платонова А. В., Ананченко С. Н. // VII Советско-индийский симпозиум по химии природных соединений. Тбилиси. Тез. докл. и сообщ. 1983. С. 34—35.
3. Zakharychev A. V., Hora J., Ananchenko S. N., Torgov I. V. // Tetrahedron Lett. 1966. № 30. P. 3585—3590.
4. Huisman H. O. // Bull. Soc. chem. France. 1968. № 1. P. 13—24.
5. Makk N., Toth G., Tömörkeny E. // Steroids. 1975. V. 25. № 5. P. 611—618.
6. Джафаров М. Х., Додонов М. В., Ананченко С. Н., Платонова А. В., Ионов С. П. // Биоорганическая химия. 1986. Т. 12. № 7. С. 970—980.
7. Платонова А. В., Дайлиев А. О., Ананченко С. Н., Торгов И. В. // Биоорганическая химия. 1982. Т. 8. № 3. С. 413—421.
8. Джафаров М. Х., Додонов М. В., Ананченко С. Н., Платонова А. В., Ионов С. П. // Биоорганическая химия. 1986. Т. 12. № 7. С. 981—984.
9. Джафаров М. Х., Линдеман С. В. // Биоорганическая химия. 1987. Т. 13. № 5. С. 679—684.
10. Karle I. L., Karle J. // Acta crystallogr. 1969. B. 25. № 3. P. 428—454.
11. Karle I. L., Karle J. // Acta crystallogr. 1969. B. 25. № 3. P. 434—442.
12. Gilardi R. D., Flippen J. L. // Acta crystallogr. 1973. B. 29. № 9. P. 1842—1848.
13. Przybylska M., Ahmed F. R. // Acta crystallogr. 1979. B. 35. № 10. P. 2436—2440.
14. Rohrer D. C., Fullerton D. S. // Acta crystallogr. 1980. B. 36. № 7. P. 1565—1568.
15. Go K., Kartha G., Chen J. P. // Acta crystallogr. 1980. B. 36. № 8. P. 1814—1819.
16. Go K., Kartha G. // Acta crystallogr. 1980. B. 36. № 12. P. 3034—3040.
17. Arnoux P. B., Pascard C. // Acta crystallogr. 1980. B. 36. № 11. P. 2709—2715.
18. Prange T., Pascard C. // Tetrahedron Lett. 1977. № 3. P. 245—246.
19. Messerschmidt A., Höhne E., Strekenbach B. // Cryst. Struct. Commun. 1981. V. 10. № 1. P. 141—148.
20. Messerschmidt A., Höhne E., Megges R. // Cryst. Struct. Commun. 1981. V. 10. № 1. P. 149—156.
21. Messerschmidt A., Höhne E., Megges R. // Cryst. Struct. Commun. 1981. V. 10. № 1. P. 157—161.
22. Rohrer D. C., Fullerton D. S., Kitatsuji E., Nambara T., Yoshii E. // Acta crystallogr. 1982. B. 38. № 6. P. 1865—1868.
23. Go K., Kartha G. // Acta crystallogr. 1984. C40. № 11. P. 1866—1869.
24. Howie R. A., Turner A. B., Cox P. J. // J. Chem. Soc. Perkin. Trans. II. 1985. № 1. P. 127—130.
25. Reck G., Schubert G., Kretschmer R.-G. // Cryst. Res. and Technol. 1985. V. 20. № 6. P. 757—762.
26. Pfeiffer D., Reck G., Weiland J. // Cryst. Res. and Technol. 1986. V. 21. № 2. P. 223—230.
27. Полозов Р. В. Метод полуэмпирического силового поля в конформационном анализе биополимеров. М.: Наука, 1981. С. 106.
28. Джафаров М. Х., Тимофеева Т. В., Линдеман С. В., Ионов С. П. // V Всесоюзное совещание по органической кристаллохимии. Тез. докл. Черногоровка, 1987. С. 55.

Поступила в редакцию

14.VII.1987

После доработки

22.XII.1987

BICENTRICAL ISOMERIZATION OF THE C/D JUNCTION  
IN 12-HYDROXY-17-KETO-STEROIDS

JAFAROV M. H., DODONOV M. V., ANANCHENKO S. N.,  
IONOV S. P., TORGOV I. V.

*M. M. Shemyakin Institute of Bioorganic Chemistry,  
Academy of Sciences of the USSR, Moscow*

It has been found that *d,l*-3-methoxy-18-methyl-8 $\alpha$ ,9 $\beta$ -estra-1,3,5(10)-triene-14 $\beta$ -ol-17-one (I) is isomerized into *d,l*-3-methoxy-18-methyl-8 $\beta$ ,9 $\alpha$ -estra-1,3,5(10)-triene-14 $\beta$ -ol-17-one (II) under the influence of strong bases (in particular, under Wittig reaction conditions). On the basis of chemical and X-ray data a mechanism of the bicentral inversion of the C/D-rings junction has been proposed: *trans-anti-cis*-steroid (I) is converted into more stable *trans-syn-cis*-steroid (II) through a 13,14-seco-steroidal intermediate, thus suppressing the Wittig reaction.